

Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
Direktion: Prof. P. Frick, Prof. A. Labhart, Prof. W. Siegenthaler

Nephrologische Station der Medizinischen Klinik
Leitung: Prof. U. Binswanger

Effekt der Splenektomie auf Infekinzidenz und immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Christian Jordi
von Gondiswil/BE

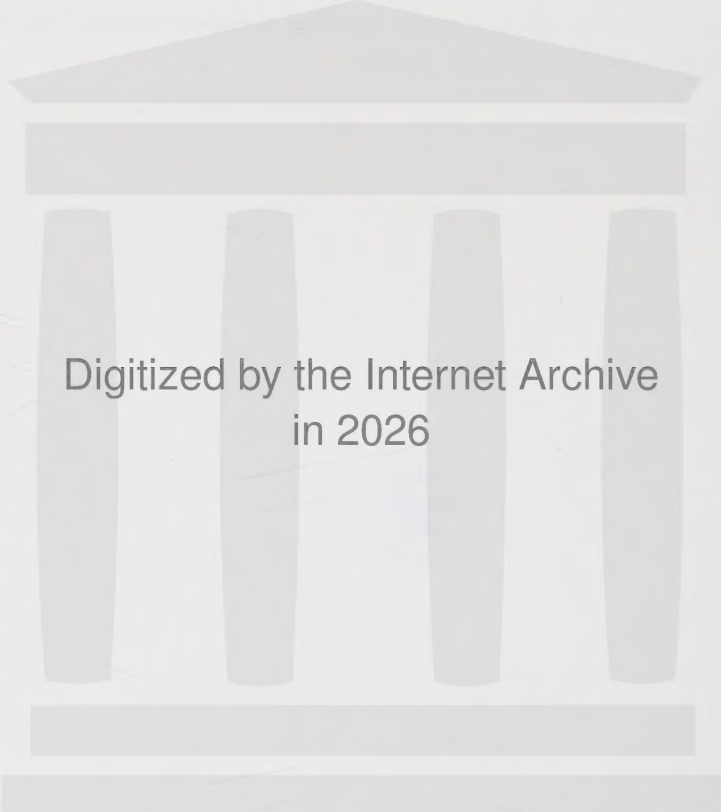
Genehmigt auf Antrag von Prof. U. Binswanger

Zürich 1983



Zusammenfassung

Infektanfälligkeit, Toleranz der immunsuppressiven Therapie, Abstossungsreaktionen und Transplantatfunktion werden bei je 10 Patienten mit und ohne Milzexstirpation vor Nierentransplantation untersucht. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der genannten Parametern in den beiden Patientengruppen. Da die Indikation zur Splenektomie unter anderem aufgrund einer Tendenz zu Leukopenie gestellt wurde, darf das Verfahren in hämatologischer Sicht als erfolgreich bezeichnet werden.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507207_0050

Einleitung

Laut Schrifttum ist nach Splenektomie eine erhöhte Infektinzidenz zu erwarten. Grundsätzlich ist jedoch die Grundkrankheit, welche eine Milzexstirpation indiziert, in Rechnung zu stellen.

Die häufigsten Indikationen für Splenektomie sind hämatologischer Art: bei Sphärocytose, Ovalocyotose und bei Splenomegalien verschiedener Genese (Leberzirrhose, Thrombose der Vena portae oder lienalis, Morbus Boeck, Morbus Gaucher, Morbus Felty u.a.), welche infolge splenogener Knochenmarkshemmung zu einer Panzytopenie führen, wird dieser chirurgische Eingriff als Therapie durchgeführt.

Eine allgemein erhöhte Infektanfälligkeit nach Splenektomie ist von der Physiologie der Milz her gesehen theoretisch naheliegend, wird doch bei diesem Eingriff rund ein Viertel des lymphatischen Gewebes und eine grosse Masse von Makrophagen eliminiert. Einige Autoren (1) nehmen an, dass bei einer Bakteriämie das reticulo-endotheliale System der Milz als mechanischer Filter wirkt und für Partikel in der Grössenordnung von $1\text{ }\mu\text{m}$ und mehr eine Clearance-Funktion hat. Andere Autoren (2, 3) sehen einen Zusammenhang zwischen Splenektomie und verminderter Phagozytose, nachdem sie postoperativ eine Abnahme des im Blut zirkulierenden Tetrapeptids Tuftsin (benannt nach einer Universitätsstadt) beobachteten, welches in der Milz synthetisiert wird und die Phagozytose stimulieren soll. Unabhängig davon beschreiben wiederum andere Autoren (4, 5) eine verzögerte und mangelhafte Bildung von Opsonisationsfaktoren nach Splenektomie im Tierversuch. In pädiatrischer Literatur (6) wird von einer Erniedrigung des IgM-Spiegels nach Splenektomie bei Kindern berichtet.

Die einschlägige Literatur beschreibt indessen auch Untersuchungen, in denen eine erhöhte Infektanfälligkeit nach Splenektomie nicht nachgewiesen werden konnte. M. Wintrobe (7) schreibt, dass die kontroverse Diskussion seit bald 30 Jahren läuft und für beide Thesen recht eindeutige Untersuchungsergebnisse vorgelegt werden.

Einerseits wird schwere Sepsis (vor allem Pneumokokken, Streptokokkus pneumoniae und Hämophilus influenzae) mit zum Teil fulminantem Verlauf (Kollaps und Exitus innerhalb 12 bis 18 Stunden) rapportiert, andererseits

liegen umfangreiche Untersuchungen von zum Teil über 1000 Fällen vor, welche keinerlei Anhaltspunkte für eine erhöhte Infektanfälligkeit nach Splenektomie bieten (8, 9).

Eine Durchsicht der verfügbaren Literatur lässt den Schluss zu, dass das Infektrisiko nach Splenektomie erhöht ist a) in den frühen Lebensjahren (die meisten dramatisch verlaufenen Fälle werden in pädiatrischer Literatur beschrieben) und b) in den ersten zwei postoperativen Jahren. Des weiteren ist für den postoperativen Verlauf von entscheidender Bedeutung, welcher Art die zugrundeliegende Krankheit war, die Anlass zur Splenektomie gab.

In der vorliegenden Untersuchung sollen Zustände nach Splenektomie dargestellt werden, welche im Rahmen der Nierentransplantationsvorbereitung im Hinblick auf die postoperative Immunosuppression vorgenommen wurde. Es soll untersucht werden, ob die Infektanfälligkeit bei transplantierten und splenektomierten Patienten grösser ist als bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe ohne Splenektomie. Zusätzlich sollen Abstossungsreaktionen und die Toleranz der immunsuppressiven Therapie in den beiden Gruppen verglichen werden.

Patienten und Methoden

Es wurden zwei Gruppen von je 10 Patienten (je 4 Frauen und 6 Männer) untersucht, davon eine mit Status nach Splenektomie. Alle Patienten gehören zu einem Kollektiv von insgesamt 239 Patienten, welche am Universitätsspital Zürich seit 1965 erfolgreich nierentransplantiert wurden. Eine Splenektomie im Rahmen der Transplantationsvorbereitung wird erst seit 1978 vorgenommen. Von den 10 splenektomierten Patienten liegt denn auch nur bei 4 die Transplantation mehr als 1 Jahr zurück. Bei 2 Patienten erfolgte die Splenektomie wegen vorbestehender Leukopenie, zum Teil mit ungenügendem Anstieg der Granulozyten nach Cortisoninjektion. Uebrigere Indikationen umfassten 3 mal Splenektomie nach Trauma, 1 mal wegen Splenomegalie. 4 Organe wurden wegen Leukopenie im Rahmen von operativen Eingriffen am Magen zur Behebung einer Hyperacidität entnommen. Die nicht-splenektomierte Gruppe wurde so aus dem Gesamtkollektiv ausgewählt, dass sie bezüglich Alter bei Transplantation und Geschlecht möglichst vergleichbar war. Es gelang, die Patienten so einander zuzuordnen, dass immer je 2 Patienten geschlechtshmässig übereinstimmten und im Alter bei Transplantation nur maximal 2 Jahre differierten. Das Durchschnittsalter beträgt bei den Frauen beider Gruppen 39 Jahre, bei den Männer 34 Jahre, insgesamt 36 Jahre. Die Hämodialysedauer vor Transplantation betrug durchschnittlich 3,5 Jahre bei den splenektomierten, 1 Jahr bei den nicht-splenektomierten Patienten. Da 6 der splenektomierten Patienten erst seit einem Jahr transplantiert sind, musste sich die Erfassung von Infektinzidenz, Abstossungsepisoden, Imurek-Toleranz sowie verschiedener Laborbefunde (Leukozyten, Harnstoff, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Haemoglobin, tägliche Imurek- und Prednison-medikation) auf das erste postoperative Jahr beschränken. Eine Abstossungsepisode wurde als solche dann erfasst, wenn der behandelnde Arzt sich aufgrund klinischer Symptomatologie und Anstieg des Serumkreatinins veranlasst sah, eine entsprechende Therapie zu verordnen. Dabei wurde unterteilt in leichte Abstossungsepisoden, welche durch Ultracorten-H-Stösse beherrschbar waren, und schwere Abstossungsepisoden, welche zusätzlich eine Radiotherapie erforderlich machten. Bei der Erfassung des Infektgeschehens wurde das folgende Vorgehen gewählt: Als leichte Infekte galten jene, welche durch eine ambulante antibiotische

Therapie beherrschbar waren; schwere Infekte lagen dann vor, wenn eine Hospitalisation veranlasst wurde.

Imurek-Intoleranz wurde definiert als Leukopenie von 4000 oder weniger weissen Blutzellen pro mm³, welche eine Reduktion oder ein Absetzen der immunsuppressiven Therapie erforderlich machte.

Ergebnisse

Infektinzidenz:

Wie aus Tabelle I zu entnehmen ist, traten die leichten Infekte bei der splenektomierten Gruppe gehäuft auf (11 gegenüber 5), während die schweren Infekte bei beiden Gruppen gleich häufig vorkamen (je 3). Die 11 leichten Infekte der splenektomierten Gruppe setzen sich folgendermassen zusammen: 3 Harnwegsinfekte, 1 Bronchitis, 7 mal Febrilität unbekannter Genese. Bei der nicht-splenektomierten Gruppe bestanden die leichten Infekte aus 2 Bronchitiden und 3 Harnwegsinfekten. Die schweren Infekte verteilen sich auf 1 Zytomegalie, 1 mal Febrilität bis 39° C unbekannter Genese (Infekterregersuche negativ), 1 Bronchopneumonie bei der splenektomierten Gruppe, auf Zytomegalie und 2 mal Febrilität bis 40° C unbekannter Genese (Erregersuche negativ) bei der nicht splenektomierten Gruppe. In der splenektomierten Gruppe gab es 4 Patienten, bei denen keinerlei Hinweise auf infektiöse Vorgänge gefunden wurden, bei der nicht-splenektomierten Gruppe gab es deren 6.

Abstossungsreaktionen:

Die Tabelle I zeigt, dass sich die leichten Abstossungsepisoden etwa gleich auf beide Gruppen verteilen (5 für die splenektomierte, 6 für die nicht-splenektomierte Gruppe), während die schwere Abstossungsepisoden in beiden Gruppen 4 mal vorkamen.

Von den insgesamt 11 leichten Abstossungsepisoden fanden 10 in den ersten drei postoperativen Monaten statt, von den insgesamt 8 schweren deren 6.

Von den splenektomierten Patienten erlitten 6 in der untersuchten Periode nie eine schwere Abstossungsreaktion, bei den nicht-splenektomierten waren es 7.

Toleranz der immunsuppressiven Therapie:

Bei den nicht-splenektomierten Patienten musste 2 mal Imurek infolge Leukopenie abgesetzt werden, bei den splenektomierten war dies 3 mal der Fall.

Von den insgesamt 5 Fällen von Leukopenie traten 3 im ersten postoperativen Monat auf.

Synopsis der Laborbefunde:

Das Serumkreatinin als Indikator für die Funktionstüchtigkeit des Transplantates zeigt, wie aus Tabelle II entnommen werden kann, in den beiden Gruppen keine auffallenden Unterschiede. Dies bestätigt die weiter oben zitierte Beobachtung, dass auch die Abstossungsepisoden in beiden Gruppen etwa gleich häufig sind.

Die Imurek-Dosierung sinkt bei beiden Gruppen im Verlauf des ersten postoperativen Jahres, bewegt sich aber bei den splenektomierten Patienten durchwegs auf gleichem Niveau (s. Tabelle II).

Die Leukozytenzahl sinkt bei beiden Gruppen im Verlauf des ersten postoperativen Jahres. Auch wenn zu bedenken ist, dass dieser Parameter durch die verschiedensten Faktoren beeinflusst wird, so ist doch festzuhalten, dass die splenektomierten Patienten durchschnittlich gleiche Leukozytenwerte haben.

Serumharnstoffkonzentration, Kreatinin-Clearance und Hämoglobin zeigen keine auffallenden oder hinsichtlich Splenektomie interpretierbaren Unterschiede in beiden Gruppen.

Diskussion

Infektinzidenz:

Die Hypothese, dass nach Splenektomie unter Immunsuppression Infekte gehäuft auftreten, kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Das häufigere Auftreten von leichten Infekten bei der splenektomierten Gruppe wird in seiner Aussagekraft dadurch eingeschränkt, dass vermehrtes Auftreten von Fieber unbekannter Genese für das Zustandekommen der unterschiedlichen Infektinzidenz verantwortlich war. Da aber die klinischen Kontrolluntersuchungen bei beiden Gruppen zu wenig engmaschig sind, um jedes febrile Geschehen, das ja vom Patienten selbst nicht immer bemerkt wird, zu erfassen, ist bei der Interpretation eine gewisse Zurückhaltung geboten. Zudem wird dem Prednison eine geringe temperatursteigernde Wirkung zugeschrieben.

Auch die schweren Infekte treten in der splenektomierten Gruppe nicht gehäuft auf. Bezüglich der bei einem splenektomierten Patienten aufgetretenen Bronchopneumonie wurde in der Krankengeschichte vermerkt, dass eine Infarktpneumonie nicht auszuschliessen sei. Pneumokokken, die - vor allem in pädiatrischer Literatur - nach Splenektomie so gefürchtet sind, konnten keine nachgewiesen werden.

Bei den 4 splenektomierten Patienten, die schon seit mehr als einem Jahr transplantiert sind (2 1/2, 3 1/2 und 10 Jahre seit Transplantation) wurde nach dem ersten postoperativen Jahr gefunden: 1 Bronchitis und 1 mal Febrilität unbekannter Genese (beide als leichte Infekte eingestuft).

Splenektomie und Immunsuppression:

Nach Splenektomie wird eine Zunahme der weissen Blutzellen im peripheren Blut beobachtet, woran vor allem die neutrophilen Granulozyten beteiligt sind. Diese Zunahme wird durch den Wegfall der lienalen Sequestration verursacht. Es ist deshalb theoretisch naheliegend, von der Splenektomie eine Behebung der Granulozytopenie zu erwarten, die infolge der knochenmarkdepressiven Wirkung der Immunsuppressiva nach Nierentransplantation auftreten und eine geschwächte Abwehr gegen Infekte verursachen kann.

Die gleichen Überlegungen gelten für die Prävention postoperativer Thrombopenien durch vorgängige Splenektomie.

Die klinisch-praktische Bedeutung dieser Einsichten liegt darin, dass nach Splenektomie eine höhere Dosierung der Immunsuppressiva möglich wäre, ohne das entsprechende Risiko der Granulozytopenie und damit der Infektanfälligkeit einzugehen. Abstossungskrisen wären dann seltener zu erwarten und besser beherrschbar.

F.J. Veith et al. (10) rapportieren eine Versuchsserie, in der bei nierentransplantierten Hunden die Auswirkung der Splenektomie auf Immunsuppressiva-Dosierung und Leukozytendepression analysiert wurden. Dabei wurde gezeigt, dass die splenektomierte Gruppe eine geringere Imurek-Dosis brauchte, um zu einer Leukopenie von 3000 oder weniger Zellen pro mm³ zu gelangen und dass die nicht-splenektomierte Gruppe nach der Applikation der gleichen Imurekdosis mehr weisse Blutzellen pro mm³ hatte. Die Überlebenszeit des Transplantates war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Diese Resultate würden dafür sprechen, dass die Leukozyten nach Splenektomie empfindlicher auf die immunsuppressive Therapie ansprechen.

Der gleiche Autor rapportiert eine vergleichende Studie über den postoperativen Verlauf bei sieben splenektomierten und sieben nicht-splenektomierten Patienten (11). Beide Gruppen erhielten vergleichbare Dosen an Imurek. In beiden Gruppen gerieten je drei Patienten in eine Leukopenie von 2500 oder weniger Zellen pro mm³, wobei bei den splenektomierten Patienten dieser Zustand schon bei geringerer Imurek-Dosierung auftrat, was gegen Splenektomie im Rahmen der Transplantationsvorbereitung spricht. Für Splenektomie spricht die Tatsache, dass sich ab dem 18. postoperativen Tag die Leukozytenzahl bei den splenektomierten Patienten auf deutlich höherem Niveau einpendelte als bei den nicht-splenektomierten. Dasselbe wurde bei der Thrombozytenzahl beobachtet.

Unsere eigenen Daten können die Annahme, die routinemässige Splenektomie ermögliche eine höhere Imurek-Dosierung, ebenfalls nicht bestätigen. De facto war zwar die Imurek-Dosierung nach Splenektomie gleich, aber der Einwand ist berechtigt, dass die Patienten unter Umständen eine höhere Imurek-Dosis durchaus ertragen hätten, ohne in eine Leukopenie zu geraten.

Konklusion

Eine Splenektomie im Rahmen der Transplantationsvorbereitung scheint auf Grund der kleinen Zahl von Beobachtungen im Hinblick auf Infektgefährdung unbedenklich. Sie scheint bei leukopenischen Patienten indiziert, da in der vorliegenden Untersuchung gezeigt wird, dass die Leukozytenzahl bei splenektomierten Patienten 3 Monate nach Transplantation höher sind als bei nichtsplenektomierten Kontrollen unter gleicher immunsuppressiver Therapie. Der Unterschied ist im späteren Verlauf nicht mehr nachweisbar. Ob die von der Splenektomie profitierenden Patienten mit einem Cortison-test erfasst werden können, ist Gegenstand einer zum Teil laufenden randomisierten Studie.

Legende:

Tabelle I: Infektinzidenz, Abstossungsepisoden und Imurekintoleranz

Tabelle II: Leukozyten, Imurek-Dosierung, Serumkreatinin und andere Parameter;

a: 3 Mt. nach NTPL; b: 6 Mt. nach NTPL; c: 1 Jahr nach NTPL

* signifikant verschieden gegenüber nichtsplenektomierten Patienten, Zeitpunkt a. $p < 0.01$

Tabelle I

	Splenektomierte Gruppe	Nicht-splenektomierte Gr.
Leichte Infekte	11	5
Schwere Infekte	3	3
Leichte Abstossungsepis.	5	6
Schwere Abstossungsepis.	4	4
Imurek-Intoleranz	3	2

Tabelle II

	Splenektomierte Gruppe			Nicht-splenektomierte Gruppe		
	a	b	c	a	b	c
Leukozyten/mm ³	*10'100±2600	7600±2300	7900±1600	7100±1600	7200±2200	6400±2500
Harnstoff mg%	55.0±34.0	37.4±12.6	52.0±21.6	56.7±25.2	39.1±14.7	44.7±10.4
Kreatinin mg%	1.2±0.6	1.2±0.4	1.5±0.5	1.3±0.5	1.4±0.4	1.5±0.7
Kr-Clearance ml/min.	65.2±24.6	64.4±23.3	65.9±24.3	68.1±32.1	61.1±14.0	67.9±19.0
Hämoglobin g%	12.4±3.5	14.5±2.0	13.8±1.3	12.7±2.1	13.6±2.5	13.8±1.6
Prednison mg/die	27.5±3.5	15.0±5.3	10.5±1.6	34.5±13.0	22.0±8.6	12.5±4.9
Imurek mg/die	160.0±41.2	150.0±70.7	147.5±44.8	165.0±50.0	162.5±50.4	152.5±59.5

Literatur:

1. Infective Hazards of Splenectomy. The Lancet 1: 1167-1178 (1976).
2. Naijar V.A., Constantopoulos A.: A New Phagocytosis-Stimulating Tetrapeptide Hormone Tuftsin and Its Role in Disease. J.Reticuloendothelias Soc. 12: 197-215 (1972).
3. Spirer Z., Zakuth V., Diamant S., Mondorf W., Stefanescu T., Stabinsky Y., Fridkin M.: Decreased tuftsin concentrations in patients who have undergone splenectomy. Brit.Med.J. 2: 1574-1576 (1977).
4. Lozzio B.B., Wargon L.B.: Immune Competence of Hereditarily Asplenic Mice. Immunology 27: 167-187 (1974).
5. Schuhmacher M.J.: Serum Immunoglobulin and Transferrin Levels After Childhood Splenectomy. Arch.Dis. in Childhood 45: 114-117 (1970).
6. Claret I., Morales L., Montaner A.: Immunological Studies in the Post-splenectomy Syndrome. J.Ped.Surgery 10: 59-64 (1975).
7. Wintrobe M.M.: Changes in the Blood Following Splenectomy. In: Clinical Hematology, 5 th Edition, 358-360 (1974), Lea and Febiger, Philadelphia.
8. Eraklis A.J., Kevy S.V., Diamond L.K., Gross R.E.: Hazard of overwhelming infection after splenectomy in Childhood. N.Engl.J.Med. 276: 1225-1229 (1967).
9. Desper R.K., Ultman J.E.: Risk of severe infection in patients with Hodgkin's disease of lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy. Ann.Int.Med. 77: 143-146 (1972).
10. Veith, F.J., Luck R.J., Murray J.W.: The effects of Splenectomy on immunosuppressive Regimens in Dog and Man. Surgery, Gynecology and Obstetrics 121: 299-308 (1965).

Curriculum vitae

Ich wurde am 15. Juli 1955 in Bad Ragaz (SG) geboren als Bürger von Gondiswil (BE). Primar- und Sekundarschule absolvierte ich in Bad Ragaz, die Mittelschule in Sargans (SG). 1974 bestand ich die Maturität Typus B. 1975 begann ich das Medizinstudium an der Universität Zürich, welches ich 1982 mit dem Staatsexamen abschloss.

Verdankungen

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. U. Binswanger für die Ueberlassung des Themas und die anregende Betreuung während der Arbeit. Frau Christa Kälin bin ich zu Dank verpflichtet für die Mithilfe beim Zusammenstellen der Patientengruppen, Frau B. Rutz für die Erledigung der Schreibarbeiten.

